9日本国特許庁(JP)

10 特許出屬公開

母公開特許公報(A) 平4-69383

Mint. Cl. *

· · · · ///

建剂配号

庁内警理番号

❷公開 平成4年(1992)3月4日

C 07 D 277/34 A 61 K 31/425 C 07 D 277/54 31/425

ADP

9164-4C 7475-4C 9164-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

会発明の名称 置換チアゾリジン誘導体

> **20** ■ 平2-179075

■ 平2(1990)7月6日 金出

砂発 明 者 E 邦 宏 埼玉県上尾市中分2丁目287 伊発 明 去 I 髙 茨城県つくば市二の宮2丁目5番地の9

伊発 眀 岩 清 茨城県つくば市二の宮2丁目5番地の9 伊発 明 * Ħ 茨城県つくば市並木3丁目22番地の7 Æ

伊発 明 者 # 耸 茨城県龍ケ崎市長山6丁目15番地の9

伊発 明 小 池 礼 子 天城県新治郡千代田村下福吉1456

の出 題 人 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町 2丁目 3 香11号

20代 理 人 弁理士 長井 省三 外1名

舅

発明の名称

置換チアゾリジン誘導体

特許請求の範囲

一般式

(式中の配号は、以下の意味を育する。

R!: 置換又は非置換のアリール基。

A:アルキレン革。

B:低級アルキレン基。

配及び 配:水素原子又はハロゲン原子。

Y: 酸素原子又はイミノ 基。)

で示される世典チアゾリジン男母体又はその

発明の評価な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、医長、致化血糖低下剤として有用な

製蔵電換チアゾリジン誘導体及びその塩化間寸 5.

(従来技術)

現在。糖尿病の治療剤として臨床上使用され ている合成血糖低下剤はスルホニウレア剤とビ グアナイド朝である。しかし、ピグアナイド朝 は、乳酸アンドーシスを衰起するので、その違 応に制限があり、単にしか用いられていない。 一方。スルホニルウレア朝は、血糖低下作用が 確実で興作用も非常に少ないが、 ときとして低血 職症をひきおこすことがあり。使用に当り充分 な注意を払う必要があった。

従来より。スルホニルクレア制に代る血糖低 下前の開発研究が指々試みられてきたが。その ほとんどは消え、実用化されるに至ったものは te via

近年に至り、末梢組織におけるインスリン成 受性を高めて血糖低下作用を示すインスリン感 受性増強剤が、上記合成血糖低下剤に代りうる ものとして注目されている。

しかし、これまでのインスリンボ受性環境制は作用が繋いかあるいは属作用があるなど末だ 満足すべき状態ではなく、より強力で創作用の 少ない展制の開発が要望されている。

(は題を解決するための手段)

そこで、本発明者らは、様々の化合物を割裂 こ、スクリーニングを進めてきた結果。下記一 収式 (1) で示される置換チアプリジン誘導体が インスリン感受性増強作用に基づく優れた血糖 低下作用を有し無床目的を選択しうるものであ もことを知見して本発明を完成させるに至った。

$$R' - O - A - O \longrightarrow R' \longrightarrow NH$$
 (1)

(式中の記号は、以下の意味を有する。

Ri:最換又は非量換のアリール等。

A:アルキレン基。

B:低級アルキレン基。

R¹及びR¹:水素原子又はハロゲン原子。

・ナルベンナル等、1.1 ー ノノナルブナル等、1.2 ー ノノナルブナル等、1.3 ー ノメナルブナルデナル等、2.3 ー ノメナルブナル等、2.3 ー ノメナルブナル等、1 ー エナルブナル等、1 ー エナル 一 1 ー スナルブロビル等、1 ー エナルー 1 ー スナルブロビル等、1 ー エナルー 2 ー スナルブロビル等、1 ー エナルー 2 ー スナルブロビル等、1 ー エナルー 2 ー スナルブロビル等、1 下至 6 個の道鏡では予時代のアルナル等が挙げられる。

『シアノ世典低級アルキル書』は、この『低級アルキル書』の具体的書の任意の水素原子が必要原子が選換した基を意味する。また『モノ 若 じくは ジ低級アルキルア () 着」は、アミノ 書の水果原子の1 個又は 2 個級されたもの 及び同一又は異なる基でジ世典されたものを意味する。

形及び Rが示すあるいは上記アリール書の置 換事としての『ハロゲン原子』としては、ファ 素原子、塩素原子、臭素原子などが挙げられる。 また、Aが示す『アルセン名』としてはメ Y:要素原子又はイミノ基。)

すなわち、本発明は上記一般式(1)で示される化合物をその構成とし、その提供を目的とする。

以下に本発明化合物につき推述する。

別が示す『アリール書』としてはフェニル名やナフナル基などの芳香族既化水果基が単げられ、この『アリール書』に置換していてもよい電換器としては、低級アルキル書、シアノ電換低級アルキル等、ハロゲン原子、ニトロ書、アミノ書、モノ若しくは少低級アルキルアミノ書などが挙げられる。これらの置換な同一又は異って1万至3億芳香間に置換していてもよい。

ここに『低級アルキル基』としては、具体的にはメチル基。エチル基。プロピル基。イソプ ロピル基。プチル基。イソプチル基。sec-プチ ル基。tert - プチル基。ペンチル(アミル)等。 イソベンチル等。tert - ベンチル等。ネオベン チル基。ヘキシル基。イソヘキンル基。1 - メ チルベンチル等。2 - メチルベンチル基。3 -

またまが示す『低級アルキレン書』としては 上記『アルキレン書』のうち現ま数が1万至 6 個の直盤又は分岐状のものが挙げられる。

本発明化合物(1)は不斉炭素原子を有しており、その存在に基づく異性体が存在する。本発明は立体異性体の単隘されたものあるいはその進合物が含まれる。

また。 PIがアミノ登換アリール基であるときなど登換等の相類によっては、 限付加塩を形成する場合もある。そのような塩としては、 塩化水素酸、ヨウ化水素酸、保酸、研酸、リン酸 とった ない で ロン酸、 コハク酸、 ファール酸、 マレン酸、 コハク酸、 フェン酸、 着石酸、 リンゴ酸、 チェンスルボン酸、 エチンス

ルボン競等の有機像との優け加塩、グルメミン 酸。アスパラギン酸などの酸性アミン酸との塩 やアンモニウム塩が挙げられる。

本発明化合物(1)は、その基本骨格や基の特徴を利用して様々の方法を適用して製造できる。 以下に代表的製法を示す。

なお、本発明化合物の中には、本出層人の別 建出層に係るピスチアプリジン化合物を製造する際に隔々腐生物として得られ、その実施例を 掲記しているが、下記一般法を適用して製造することも可能であり、またその方が好ました。

27 1 第 至

$$R' \cdot O \cdot A \cdot O \longrightarrow R' \atop (H_1) \cap R' = H_1 \cdot N \cdot C \cdot NH_1$$

$$R' \cdot O \cdot A \cdot O \longrightarrow R' \atop (H_2) \cap R' = H_1 \cdot N \cdot C \cdot NH_1$$

$$R' \cdot O \cdot A \cdot O \longrightarrow R' \atop (I_A) \cap NH$$

$$R' \cdot O \cdot A \cdot O \longrightarrow R' \atop (I_A) \cap NH$$

$$R' \cdot O \cdot A \cdot O \longrightarrow R' \atop (I_A) \cap NH$$

(反応式中、 R) A、R 及び R) は前記の意味を有し。Z)はハロゲン原子を、R) は水素原子スはエスチン及基を意味する)

一般式 (Ia) で示される本発明化合物は、式 (皿)で示されるチオ尿素と反応させることにより製造される。一般式 (Ib) で示される本発明の 2.4 ージオキソチア ブリジン 誘導体は化合物 (Ia) あるいは化合物 (Ia) の反応核を加水分解することにより製造

される.

ここにでが示すハログン原子としてはヨウま原子、東書原子、塩素原子などが挙げられ、また形が示すエステル発着としては伝統アルキル基。ベンノル基などのアラルキャ基などのエステルを形成しうる基であればよい。

和股の反応は、通常メキノール、エオノール、 プロパノール、イノブロパノール、メトキンエタ ノール、エトキンエオノールなどのアルコール類 ヤンメナルスルボキンド、フメナルボルムアミド など反応に不適性な有機を選中に行なわれる。 版 に次いで競性如水分解工程に反応液をそのままけ すときなどを考慮すればアレコール類が好ましい。

源料化合物の使用量は、等モル反応であるから 化合物(II) と(III) とを等モルでよいが、人手が容易な化合物(IIII) を通動モルとしてもよい。

反応温度は、通常効果下に行なわれ、後に使用 軽碳の遺産温度下に行なりのが有利である。

反応に禁し、反応により生成するハロゲン化水 素敵をトラップする物質例をは酢酸ナトリウムや 酢食カリウムなどを添加するのが好ましい。

反応時間は、原料化合物の機関や反応条件など を考慮して適宜設定される。

反応生成物 (Ia) は単離してもよく。あるいは反 に複をそのまま次工程に付すこともできる。

接段の反応は、前段と同様の反応に不活性な容 は、株にアルコール無中で、過剰量の水及び酸。 例えば塩酸や臭化水素酸などの強酸の存在下に、 通常加熱行ましくは加熱速度するととにより行な われる。

反応時間は原料化合物の推奨。反応条件等を考慮して適宜設定される。

なか、原料化合物 (II) は、以下のようにして入 手することができる。

$$R^{1}-O-A-O \xrightarrow{R^{2}} NH_{T} \xrightarrow{1) N_{0}NO_{T} / HZ^{4}}$$

$$2) CH_{T} = CHCOOR^{4} (V)$$

$$R^{1}-O-A-O \xrightarrow{R^{2}} CH_{T} CHCOOR^{4}$$

$$(II)$$

をそのまま第1製造に付する。対応する目的物が、 供られる。

ほって、RIがアミノ重換アリール基である目的 化合物を製造するときは、RIがニトロ重換アリー ル基である化合物 (IV) を原料として気応させた後、 そのまま第1製圧に付し、その後還元する方法が 有利である。

第2製座

$$0_{1}N \xrightarrow{Ar} 0-A-0 \xrightarrow{R^{r}} B \xrightarrow{S_{Y} NH} 0$$

$$H_{1}N \xrightarrow{Ar} 0-A-0 \xrightarrow{R^{r}} B \xrightarrow{S_{Y} NH} 0$$

$$(14)$$

(気定式中、R*、R*、A 及び Y は腐配の意味を育し。

本発明化合物中一般式 (Id)で示される化合物は、 前記の通り、一般式 (Ie)で示されるニトロ化合物 すなわち、アニリン誘導体(IV) [このものは、アニリン化合物として入手しうる場合と、対応するニトロ化合物を選定して得る場合がある]を、第1製法と同様の反応に不活性な有機容譲中、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などのハロゲン化水素酸の存在下に、亜硝酸ナトリウム(IV) などのファブ化剤を10で以下の温度で加えてファブ化し、とれに酸化銅(II)、酸化銅(II)、塩化鋁(II)などの鍋酸基の存在下にアクリル酸又はそのエステルと宝園下反応させることによって原料化合物(II)とすることができる。

反応終了は意思ガスの発生の終了で確認する。 なお、このファブ化反応の際、 R*がアミノ豊美 アリール基であるアニリン誘導体 (IV) を使用する ときは、後記実施例において明らかなように、 ス体の他、 R*がハロゲン豊美アリール基や、シア ノメテル豊美アリール基である原料化合物 (II) が 新生するので、この原料化合物 (II) を含む反応

を進えすることにより製造できる。

反応は、アルコール類、あるいは酢酸などの反応に関与しない有機軽減中、ラネーニックルやパラフウム炭素などを無減とする緩熱度元、あるいは亜鉛、針などの金属と塩酸、酢酸などの酸による化学度元を含まればって適用することによって行なわれる。

その他の製造法

本発明化合物中、モノ石しては少低級アルキルアミンが重要したアリール基を有する化合物は、 第2製法で得られたアミノ重要アリール基を有す る化合物と低級アンキモハラミドや低級アルキル スルホネー・とを常生によりNアルキル化することにより製造できる。

また、本発明化合物中、2.4 ージオキノチアグリフン化合物(1b)に、対応するアルデヒド又はケトン(M)と、2.4 ージオキノチアグリジン(M)とを、ピロリブン、ナトリウムアルコラート、酢栗ナトリウムなどの塩基触糞又は三フッ化ホウ素、四塩化チメンなどのルイス最触媒の存在下に見水

利力させたは、パランクルド果などの勉強の存在 下に複数水果化することによっても製造すること パできる(失式暴興)。

(気応式中, R¹, R¹, R¹, A 及び B は初記の意味を O C T L R¹ に式 B¹ - C HO 又は B¹ - C - R¹ で示される 差を、ここに B¹ に単結合又は実素数が 1 乃至 5 四の伝統アルキレン差を、B¹ に単結合又は炭素

飲が1万至4個の低級アルキレン基を。R'は1

無母)で想別類者し年後4.0g前後のものを用いて試験した。

血糖値の衝定は尾棒駅より10×10 血液を採取し、033 Nの過程素要100×1で容要自任、 速し 分類を行い上産相のグルコースをグルコースオキッチーゼ法を用いて創定した。血糖が200 収/d1 以上の動物 6 匹を1 群として試験に供した。

展制は 0.5% メテルセルロースに整備し 4 日間 毎日経口投与を行なった。 無利投与前かよび 5 日 目に尾幹駅より血液を採取し上記の方法により血 糖を創定した。

血糖低下活性は複削投与前に対する低下率で表わし、有意の展界領 p = 005 として統計学的に評価した。

その結果。本発明化合物は10~300 ペ/kgの 範囲で効果が認められた。 乃至5個の低級アルキル果を意味する。)

このようにして製造された本発明化合物 (1) は、 透電のままあるいは塩として甲種され、精製される。

単種・精製は、推出、結晶化、再結晶、各種カラムクロマトプラフィー。特にシリカデルカラムクロマトグラフィーなど通常の化学操作を適用することにより行なわれる。

(発明の効果)

本発明化合物(E)及びその塩は、インスリン感受性増強作用に基づく受れた血根低下作用を有し、低寒性であり、糖尿病長に非インスリン依存型異性糖尿病(II型)や糖尿病の各種合併症の予防治療剤やインスリンとの供用薬剤として有用である。

本発明のインスリンボ受性増生作用に基づく立 機低下作用は以下の試験主によって確認されたも のである。

血槽低下活性

4 - 5 ×の単性 K K マウスを日本 クレアより入 手した。動物は高カロリー会(CMF, オリエンタル

一般式(1)で示される化合物又はその場の)種 又は3種以上を有効成分として含有する製剤は、 通常製剤化に用いられる担体や試形剤。その他の 添加剤を用いて調製される。

製剤用の担体や試も削としては、固体又は液体 状の非常性医薬用物質が挙げられる。これらの例 としては、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネン ウム、スターナ、メルフ、ゼラナン、育天、ベク ナン、アラビアゴム、オリーブ性、ゴマ性、カカ オパチー、エナレンブリコール等やその他常用の ものが例示される。

製剤は、促来のスルボニルクレア制などの合成 直機低下削と同様、インスリン注射などの煩雑さ を避けるために、質剤、カブセル制、散剤、細粒 制、顆粒剤、丸剤などの経口投与製剤とするのが 有利であるが、圧射剤、坐剤、粘付剤(口整内を 含む)や経典剤などの非経口投与製剤とすること も可能である。

本発明化合物の臨床的投与量は、適応される更 者の症状、体質、年年や性別等を考慮して適宜投 近されるが、通常収入1日日が月日投与で10~ 2,000円であり、これを1日であるいは2~数回 に分けて投与する。

(写為例)

以下の実施例を掲記し半発明を更に詳細に説明 する。

なお、本発用原料化合物中には新規な物質も含まれており、その製法を参考例に示す。

また。原料化合物の製法及び本発明化合物の製法を一連で処理したものについては実施例に合せて記載する。

多考例 1.

1 5 5 1

1.5 - フェローペンタン 46 g(02 モル)、4 - ニトロフェノール 55 6 g(04 モル)。炭酸カリウム 60 g をフメナルホルムアミド 500 配中60~70 でにて 8 時間 痩拝した。反応終了後、水300 配を加え品出した結晶を摂取。メイノールにて洗浄して 1.5 - ピス(p - ニトロフェノキシ)ペンタン70 g を得た。

1.5 - ピス (pーニトロフェノキン) ペンチン 残済な トナノールででに右解し、遺俗館で0.0 出るた場に自じに自然した。かさませなから、 美頭競ナトリウム 1382 (02モル)に 出相さ起みを 10 で以下でま下した。投忘終了後、アクリル解決 ナル 300まを出る。 酸化剤 (1) 10まりが々に出る。 1.夜宝温に放賞した。 栄みかえ発生されても確認 した後、護田にて乾潔した。残斎をさりにニーテ んなしに石から、エーテル質を子取り、無土気能 マグキンウムで乾燥後。ユーテルを正去した。後 (02 モル)。 飲飯ナトリウム 1658 (02 モル) を欠えて、140℃の治療上15時間四級機能した後、 4N - 塩酸 100 配を出えて、更に 140 C の注金 と 15 時間欠無機排した。減圧下にエタノールを選玉 大 500 配, 酢酸エチル 500 配を出えて酢酸二 チル質を予取し、無大気能マグネンウムで乾燥液。 酢酸エチルを留去した。残者をシリカグルカラム

フロマトグラフィーに付し(店程点:25のメチ ノールを含んだクロロホルム)、R1=056の居出 子を集め、5-{p-{{5-{p-クロロフェノキン} ベンナル }オキン}ベンフル }-2.4-フォキノ ナアゾリフン(化会物A) 28gを得た。

次化。 Rf = 043 の名出分を集めて、 5 - [p-[[5-(p-ンアノメチルフェノキン) ベンチル] オキン] ベンジル] - 2.4 - ジオキノチアゾリジン(化合物 B) 1 g を得た。

なお。 Rt=011 の着出分を集めてビス体 8 g を 導た。

化合物A

星化学的性状

Rf = 0.56

融点 92~3℃ メタノール

元素分析値 (C_{ti}H_{tz}NQ_sSCiとして)

C(%) H(%) N(%) S(%) C1(%)

理論組 6007 528 3.34 764 844

寒肿腫 6014 544 314 756 833

質量分析值 (m/z) : 418(M-1) Tive.

488(1H, dd, -CH-)
685~734(8H, m, 7 x = 1/20(1H, brs, NH)

T 18 94 2

1.10 - ピス(ターニトロフェノキン)デカンを 等料とした他は、実施例1と同様に哲理して以下 の化合物を得た。

性音和C

5-[p-[[10-(p-クロロフェノキッ) チッル] オキッ] ベンジル] - 2.4 - ジオキッチアソリジン

原料化合物:1.10 - ビス(p-ニトロフェノキシ)デカン

是化学的性状

Rf = 042

樹脂状

元素分析値 (C_{Pt}H_{zt}N Q_s C1 として)

核磁気共鳴スペクトル(4g-DMSO, TMS内部標準)

d: 14~19 (6H, m, -CH_e-(CH_e),-CH_e-)

302(1H, dd. O)-CHH-)

330(1Н, ы. О-СЕН-)

38~405(4H, m, -0-CH,-)

484(1H, dd, -CH-)

67~834(8H, m, フェニル)

1192(1H, br, NH)

化合物B

理化学的性状

Rf = 043

密盾状

質量分析值 (m/z) : 423 (M-1) -

Nice-

赤外線表収スペクトル (KBr)cm**(w2256cm**(C=N)

核磁気共鳴スペクトル(4g-DMSO、TMS内配標準)

 $\delta : 1.4 \sim 1.85 (6 H_e m_e - CH_e - (CH_e)_3 - CH_e -)$

306(1H, dd, O)-CHH-)

394 (2H, s, N = C - CH, -)

39-405(4H, m, -0-CH,-)

C(%) H(%) N(%) S(%)

理算值 6372 658 286 654

寒草俱 6398 663 271 655

質量分析值(m/x): 488 (M-1)**

NEE.

技磁気共鳴 スペクトル(CDCI)。TMS 内部標準)

8: 1.3~19 (16H, m, $-CH_t - (CH_t)_t - CH_t -)$

316(1H. dd. (O)-CHH-)

345(1H, dd. (O)-CHH-)

450(1H. ad. -CH-)

68-73 (8H, m, 7 1 = ~)

82 (1H, br. NH)

等許出題人 山之内製英株式会社 代理人 并理士 長 井 省 三 并理士 義 田 新